

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. K. F. Bauer)

Karyometrische Befunde am Nebennierenmark des Meerschweinchens nach ACTH-Behandlung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

JOACHIM G. BLÜMEL

aus Neustadt/Saale

1970

D 29



Dekan: Professor Dr. med. H. Valentin

Referent: Professor Dr. med. U. Merkle

Korreferent: Professor Dr. med. K. Fr. Bauer

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 1970

1970, 81. Band, Heft 3–4, Seite 374–386

*Aus dem Anatomischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
(Vorstand: Prof. Dr. K. Fr. Bauer)*

Histologische und karyometrische Studie am Nebennierenmark nach ACTH-Gaben

Von

Udo Merkle und Jochen Blümel^{1, 2}

Mit 8 Abbildungen

(Eingegangen am 8. Juli 1969)

¹ Herrn Prof. Dr. K. Fr. BAUER zum Geburtstag am 21. Juni 1970 gewidmet.

² D 29.

Bei früherem Arbeiten an der Nebennierenrinde des Meerschweinchens fiel uns zunächst als Nebenbefund auf, daß ACTH-Behandlung in bestimmter Dosierung auch am Nebennierenmark histologische und zytologische Veränderungen bewirken kann. In der vorliegenden Studie verfolgten wir diese nun genauer mit dem Ziel, das histologische und karyometrische Verhalten des Nebennierenmarkes nach ACTH zu untersuchen und im Vergleich mit dem Markorgan normaler und cortisonbehandelter Meerschweinchen darzustellen.

Material und Methodik

Meerschweinchen (♂) gleicher Zucht, Gewichte um 300 g. Haltung in stressabschirmendem Raum, Fütterung mit Standardfutter „Altromin Me“, Wasser ad lib.

Folgende Gruppen wurden gebildet:

1. 10 unbehandelte Meerschweinchen (Me) zur Kontrolle;
2. 6 Me, 14 Tage je 1 i. E./die ACTH „Schering“ (diese Dosierung im folgenden Text und in den Abbildungen abgekürzt: ACTH');;
3. 6 Me, 14 Tage je 4 i. E./die ACTH „Schering“ (abgekürzt: ACTH'');;
4. 6 Me, 28 Tage 4 i. E./die ACTH „Schering“ (abgekürzt: ACTH''');;
5. zum Vergleich 6 Me, 14 Tage 5 mg/die Cortison („Scheroson-Depot“ Schering; abgekürzt: Cortison');;
6. zum Vergleich 6 Me, 28 Tage 5 mg/die Cortison („Scheroson-Depot“ Schering; abgekürzt: Cortison'').

Injektion der Wirkstoffe (i. m.) je gegen 10 h. Die Nebennieren wurden 24 Stunden nach der letzten Injektion und wenige Minuten p. m. (Chloroform) vorsichtig freipräpariert, schonend halbiert und in Bouinsche Flüssigkeit eingelegt (21°C). Nach gleichmäßiger mikrotechnischer Behandlung fertigten wir 10- μ m-Schnitte an, die zunächst qualitativ-histologisch untersucht wurden. Dann zeichneten wir je 300 bis 350 Kerne der Markzellen — nicht der gelegentlich anzutreffenden Ganglienzellen des Markes —, die wir karyometrisch (PALKOVITS 1961) auswerteten.

Befunde

Veränderungen im Granulationsmuster sind in unseren Präparaten trotz sehr guter Fixierung schwer zu beurteilen. Hinsichtlich Vakuolenbildung hat man den Eindruck, daß die Markzellen der ACTH''-Organe etwas reicher an größeren Vakuolen als die der unbehandelten sind.

Doch fällt schon beim subjektiven Mikroskopieren — neben Unterschieden der Kerngrößen — ein Strukturunterschied zwischen normalem und ACTH''-Mark auf: die Markstränge und -ballen des normalen Nebennierenmarkes erscheinen nach Behandlung besser gegliedert, es herrschen

Abb.1 bis 3. Nebennierenmark, Meerschweinchen. 10 μ m, HOPA-Färbung



Abb.1a. Normal. R = Rinde (Z. reticularis). Abbildungsmaßstab 40:1

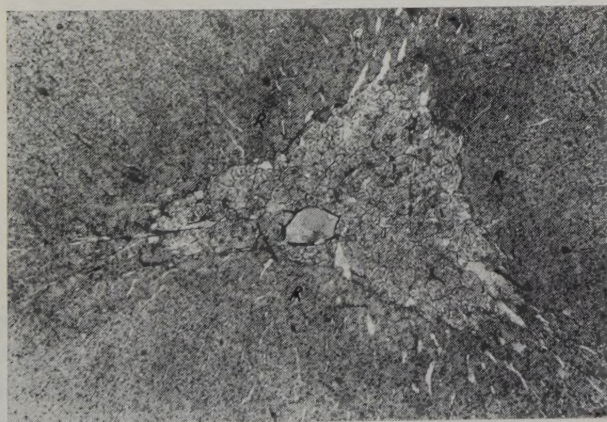


Abb.1b. ACTH''-Behandlung. Nach ACTH deutlichere Gliederung des Zellverbandes in „Markballen“.
R = Rinde. 40:1

dann runde „Markballen“ vor, während die Stränge zurücktreten. Die Markballen der ACTH-Organen sind von lichtmikroskopisch deutliche geschlossenen bindegewebigen Septen eingehüllt, während in den unbehandelten Organen diese Septen oft dünner und nicht allseitig geschlossen erscheinen (Abb. 1 bis 3).

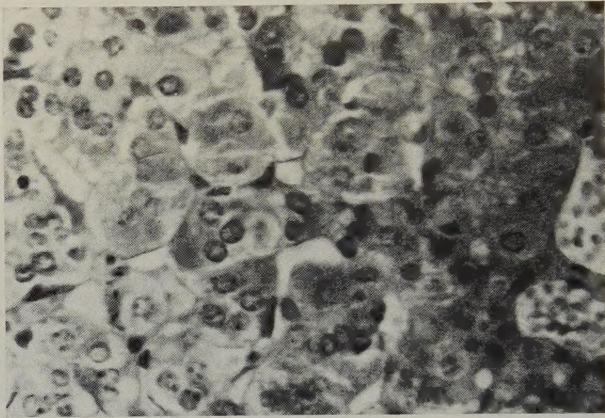


Abb. 2a. Normal. 400:1

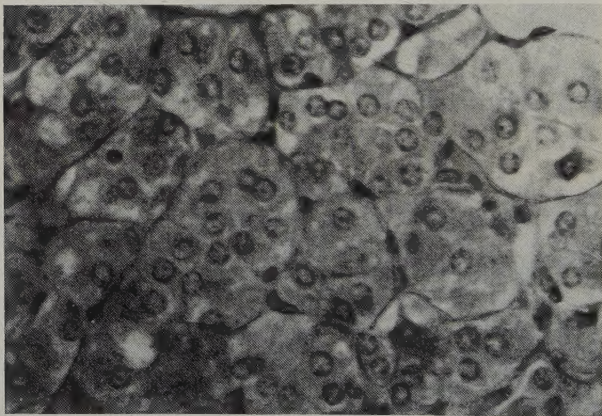


Abb. 2b. ACTH'', Septen um Markballen. 400:1

Die karyometrische Untersuchung der normalen Organe zeigt eine eipförmige Kurve mit mäßiger Streuung, in der die beiden Klassen 2.1 und 2.2 relativ stark besetzt sind (Abb. 4); das mittlere Kernvolumen beträgt $155 \mu\text{m}^3$. Nach ACTH'' kommt es zu einer auffallenden und in allen Klassen fast gleichmäßigen Volumenzunahme der Kerne, so daß die nach rechts ver-

lagerte Kurve der normalen sehr ähnlich bleibt (Abb. 4). Die anderen ACTH-Dosierungen führten zu einer weniger ausgeprägten Zunahme der mittleren Kerngrößen (Abb. 7), doch zu deutlicher Vermehrung der den Gipfel bil-

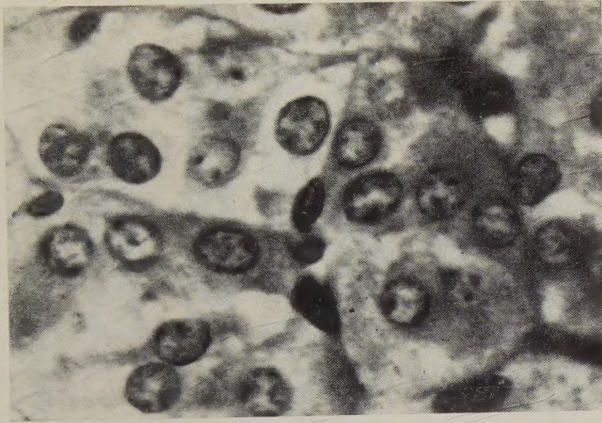


Abb. 3a. Normal. 1030:1

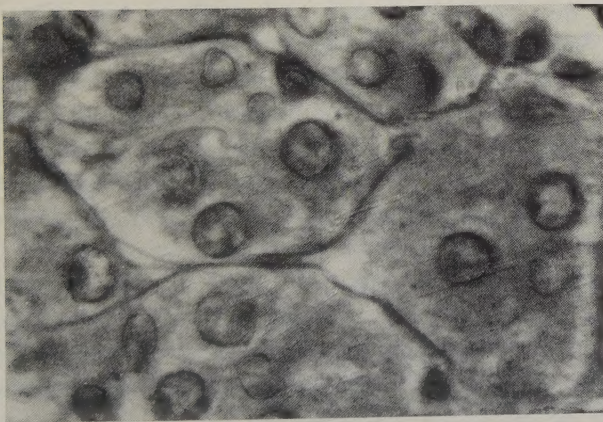


Abb. 3b. ACTH''. Auf Kernformen und -größen achten! Nach ACTH weniger elliptische und mehr sphärische Kernformen als im normalen Organ. Septen! 1030:1

denden Kernklasse 2.2 (Abb. 5). Das zum Vergleich herangezogene Cortison bewirkte eine Zunahme der mittleren Kerngrößen um etwa 10% und 4% (Abb. 6 und 7); die erstgenannte Abweichung liegt an der Grenze signifikanter Änderung, die zweite ist nicht mehr signifikant.

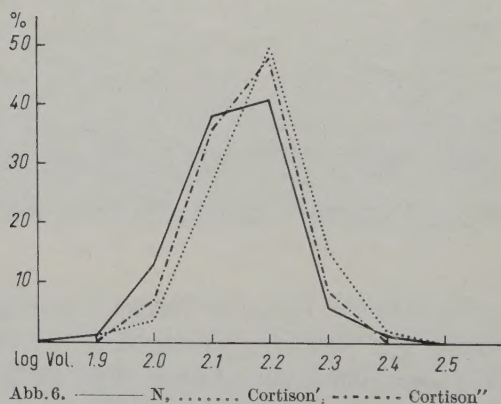
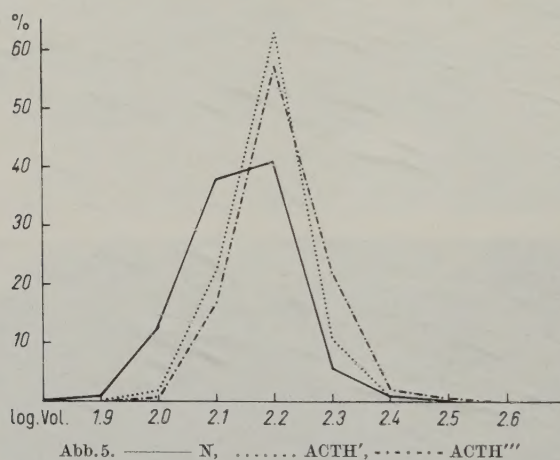
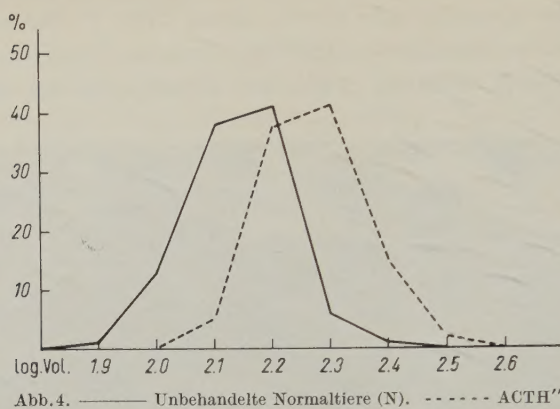


Abb. 4 bis 6. Häufigkeitsverteilung der Kerngrößen im Nebennierenmark

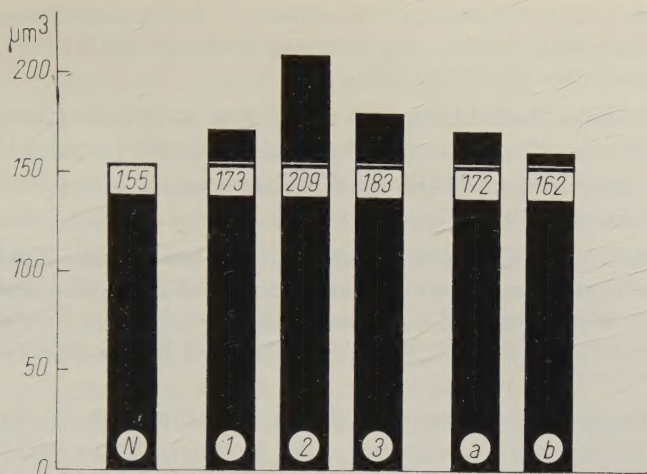


Abb. 7. Mittlere Kerngrößen in μm^3 . N = Normal; 1 = ACTH'; 2 = ACTH''; 3 = ACTH'''; a = Cortison'; b = Cortison''

Diskussion der Befunde

Als morphologische Kriterien der Funktionslage des Nebennierenmarkes hat man — analog dem Studium der „Transformation“ der Rinde — seine Größe, sein Volumen, sein Mengenverhältnis zur Rinde sowie histologische, histochemische und zytologische Merkmale genommen und untersucht (JACKSON 1919, HETT 1928, ERÄNKÖ 1952, 1955a, HILLARP und HÖKFELT 1954b, 1955, GRAUMANN 1955/56a, 1955/56b, KLEIN und KRACHT 1957, SMOLLIICH 1966a, 1966b, 1967, u. a.).

Bei den eigenen Befunden haben wir schon erwähnt, daß das Markorgan nach ACTH'' viel deutlicher in abgerundete Markballen sich gliedert als normalerweise das unbehandelte Organ. Man darf hier an eine rein „formale“ — selbstverständlich noch nicht „kausale“ — Parallelerscheinung in der unter ACTH progressiv transformierten Z. fasciculata erinnern: auch sie, d. h. die „Faszikel“, gliedern sich jetzt noch deutlicher in Zellsäulen als ohne Behandlung — wie umgekehrt bei der regressiven Transformation diese Ordnung mehr und mehr aufgehoben wird (TONUTTI, BAHNER und MUSCHKE 1954).

Auch in der normalen Nebenniere verschiedener anderer Säuger baut sich das Mark aus ähnlichen Zellverbänden auf (MATTHIAS 1957a, 1957b). So sind beim Hunde die Markzellen „zu breiten Strängen geordnet“ und „werden durch dünne Bindegewebsfasern zu runden, ovalen oder länglichen Paketen zusammengefaßt“ (MATTHIAS 1957a). Doch konnten wir sog. „Markfollikel“ in unseren Markorganen nicht finden. Solche Lumenbildungen wurden bei einigen Säugerarten beschrieben und können teilweise mit dem Sekretionsmodus in Zusammenhang gebracht werden (BARGMANN 1953; Igel; GRAUMANN 1955/56a und b:

Goldhamster; SMOLICH 1965, 1966b: Wiederkäuer). — In der menschlichen Nebenniere sind „die Zellen der Marksubstanz... zu unregelmäßigen Haufen und Strängen angeordnet“ (STÖHR-V. MÖLLENDORFF-GOERTTLER 1963).

Das stimulierte Mark bleibt also nicht ohne morphokinetischen Effekt, doch scheint er die Rindenmorphokinese in Grad und Umfang längst nicht zu erreichen. So dürfte auch hier die Kernmessung ein gutes Maß für Funktion und Funktionsbereitschaft geben.

Nach JACKSON (1919) hat die Nebennierenmarkzelle der normalen Ratte einen mittleren Kerndurchmesser von $7,3\mu\text{m}$; nach FREERKSEN (1933) liegt beim normalen Meer-schweinchen die „Regelklasse in K6“. CLARA (1937) betont die weite Streuung der Kerngrößen im menschlichen Nebennierenmark, ein Befund, der für das Markorgan des Meer-schweinchens nicht gilt.

Kerngrößenänderungen bei veränderter Funktionslage des Nebennierenmarkes beschrieben schon JACKSON (1919), GOORMAGHTIGH (1931) u. a., ausführliche Literatur bei BACHMANN (1954). RATHER (1951) fand bei experimentellem Hypertonus eine beträchtliche Zunahme der Kerngrößen im Mark, EICHNER (1956) beschrieb in diesem Organ funktionelle Kerngrößenänderungen nach salzloser und nach salzreicher Diät.

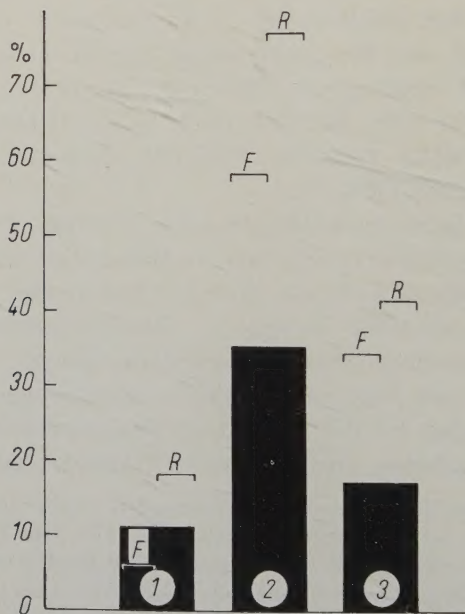


Abb. 8. Prozentuale Zunahme der Kerngrößen im Nebennierenmark nach ACTH (schwarze Säulen). 1, 2, 3 = Kennzeichnung der ACTH-Dosen (wie in Abb. 7). Zum Vergleich ist die prozentuale Zunahme je der Fasciculata (F) und der Reticularis (R) derselben Gruppe eingetragen (nach MERKLE 1968)

Das Ergebnis der eigenen karyometrischen Untersuchung des Markorganes nach ACTH-Behandlung zeigt die graphische Darstellung Abb. 8. Zum Vergleich haben wir auch die prozentuale Zunahme der mittleren Kerngrößen der Z. fasciculata und der Z. reticularis derselben Gruppen eingezeichnet. Zwar haben nach ACTH'' und ACTH''' die Kerngrößen in den Rindenzonen wesentlich stärker als im Mark zugenommen; doch zeigt das Diagramm auch, daß die Kerngrößenzunahmen des Markes — trotz geringeren Grades — mit denen der Fasciculata und Reticularis in einem annähernd ähnlichen Verhältnis stehen. Die weitere Besprechung der histologischen Befunde bringt zwei Fragen mit sich: 1. Gibt es im Mark zwei morphologisch und funktionell verschiedene Zellgruppen? Und 2. Wie kann das Nebennierenmark durch ACTH beeinflusst werden?

Ad 1) Nachdem im Nebennierenmark schon früher „helle“ und „dunkle“ Zellen beobachtet worden waren (BACHMANN 1941, 1954, WALLRAFF 1949), beschrieben BÄNDER (1951, 1954) sowie HILLARP und HÖKFELT (1954b) zwei histochemisch zu unterscheidende Markzelltypen. Sie können als Adrenalin- und Noradrenalinbildner gelten; HILLARP und HÖKFELT (1954b) sprechen schon von „spezifischen Noradrenalinzell-Komplexen“. Auch von pharmakologischer Seite (P. HOLTZ u. Mitarbeiter, Schrifttum bei HOLTZ und SCHÜMANN 1951) wurde schon früh die Vermutung geäußert, daß im Mark zwei Zelltypen für die Bildung der beiden Wirkstoffe verantwortlich sein könnten. HOLTZ und SCHÜMANN (1951) wiesen nun nach, daß im Nebennierenmark einiger Säuger, darunter des Meerschweinchens, nur Adrenalin vorkommt. In Übereinstimmung mit diesen Befunden konnten BÄNDER (1951, 1954) sowie HILLARP und HÖKFELT (1954a) zeigen, daß das Nebennierenmark des Meerschweinchens nur einen Zelltyp enthält. Auch BÄNDER fand in diesen Nebennieren nur Adrenalin, so daß die von ihm dargestellten pikrinophilen oder „P-Zellen“ als Adrenalinbildner gelten dürfen. KLEIN und KRACHT (1957) sowie KLEIN, v. SECKENDORFF und KRACHT (1961) betonen ebenfalls, daß das Markorgan des Meerschweinchens nur einen Zelltyp besitze, die adrenalinbildenden „A-Zellen“.

Da wir unsere lichtmikroskopische Studie am Markorgan des Meerschweinchens gemacht haben, müssen wir nicht mit zwei Zelltypen rechnen. Wir müßten sie bei anderen Versuchstieren berücksichtigen, da sich nach den Angaben im Schrifttum beide Zelltypen auch karyometrisch verschieden verhalten (BARGMANN und LINDNER 1964, SMOLICH 1966a). In den eigenen Präparaten konnten wir nach guter Bouin-Fixierung keine „hellen“ und „dunklen“ Zellen unterscheiden, wir fanden auch karyometrisch keinen Unterschied zwischen den peripheren und den zentralen Markzellverbänden

(Problem der zwei Zelltypen, ihre differenten Kerngrößen sowie unterschiedliche topographische Lage s. SMOLLICH 1966b, 1967).

Ad 2) ANSELMINO et al. (1934) nahmen eine hypophysäre Steuerung des Markorgans durch ein „medullotropes“ Hormon an. Diese Auffassung wird aber heute nicht mehr vertreten, da sie sich experimentell nicht erhärten ließ. So fand FETZER (1952) im Markorgan hypophysektomierter Meeresschweinchen eine Kernvolumen-Abnahme von nur 7%, es fehlte nach FETZER ein ausgesprochener „morphokinetischer Effekt“.

Eine direkte Wirkung des ACTH auf das Mark dürfte nach unseren heutigen Vorstellungen kaum anzunehmen sein, obwohl RATHER (1951) dies nicht ausschließt; er diskutiert aber die Möglichkeit, daß ein durch ACTH „aktivierter Sekundärmechanismus“ auf das Nebennierenmark wirken könne.

ERÄNKÖ (1952) findet nach ACTH (Ratte) keine histologischen und histochemischen Veränderungen im Nebennierenmark, doch einen starken Abfall des Adrenalingehalts. Der Autor, der mögliche Ursachen diskutiert, betont dazu, daß ein verminderter Adrenalingehalt des Markorgans je mit einer normalen, vermehrten oder verminderten Produktion dieses Wirkstoffes zu vereinbaren sei.

Die im Schrifttum dargelegten experimentellen Untersuchungen zeigen, daß das exogen zugeführte ACTH die B-Zellen der Pancreas-Inseln beeinflusst und eine vermehrte Insulinbildung auslöst (ABRAMS et al. 1953, TONUTTI 1955, GENUTH und LEOVITZ 1965, OHSAWA et al. 1967). Da Insulin das Nebennierenmark stimuliert — histologisch sind Vakuolenbildung und Änderung der chromaffinen Reaktion (ERÄNKÖ 1955b) bezeichnend, elektronenmikroskopisch wurde „Freigabe der Brenzcatechinamine“ dargestellt (WETZSTEIN 1957) — und zu erhöhter Adrenalinproduktion führt (HILLARP 1946, ERÄNKÖ 1952, 1955b, HILLARP und HÖKFELT 1954b, WETZSTEIN 1957), erscheint die Annahme möglich, daß das ACTH durch diesen „Sekundärmechanismus“ (RATHER) das Nebennierenmark zu erhöhter Funktion oder Funktionsbereitschaft stimuliert.

Die ergänzende histologische Untersuchung der Pancreas-Inseln unserer Kontroll- und Versuchstiere steht noch aus. Daher kann die Frage, ob das ACTH per se oder via Cortison auf die B-Zellen einwirkt, nach eigenen Befunden noch nicht erörtert werden, wenn wir von der Annahme ausgehen, daß die Histologie zu ihrer Diskussion beitragen kann. Die relativ geringe Kernvergrößerung, die wir an unseren mit Cortison behandelten Versuchsgruppen fanden (Abb. 7), könnte, wenn nicht zufallsbedingt, für eine schwache Markwirkung dieses Hormons sprechen. Doch wäre nach Cortisonbehandlung eine viel stärkere histologische Reaktion des Markes wohl dann

zu erwarten, wenn die B-Zellenstimulierung durch ACTH den eigentlichen „Cortison-Weg“ nähme.

Für eine vorwiegend extraadrenale ACTH-Wirkung auf B-Zellen und Kohlenhydratstoffwechsel sprechen besonders die Arbeiten von ENGEL und ENGEL (1954, 1956), GENUTH und LEOVITZ (1965), OHSAWA et al. (1967).

Andererseits scheint es auch möglich, daß ACTH ohne obligate Vermittlung der B-Zellenfunktion auf das Nebennierenmark wirkt. Denn es läßt sich heute noch nicht sicher beurteilen, in welcher Weise die exogene ACTH-Zufuhr und ihre adrenale Wirkung die dienzeptionalen Zentren beeinflussen und dort eigene, noch unbekannte Impulse auslösen. Da das Nebennierenmark normalerweise durch den Sympathikus zur Adrenalinabgabe veranlaßt wird, ist „diese Aktivierung des Sympathikus ... den vegetativen Zwischenhirnzentren untergeordnet“ (HOFF 1962, S. 801). Die Frage wird noch verwickelter, wenn „die Einschaltung des Nebennierenmarks in die Steuerung des Nebennierenrindensystems“ als wahrscheinlich angenommen wird, da „hiermit dieses System an den Funktionskreis des Sympathikus angeschlossen ist“ (HOFF, l.c.). Diese Auffassung hatte schon LONG (1949/50, zit. nach HOFF 1962) vertreten und begründet. Sie wird neben den Untersuchungen des Arbeitskreises von HOFF auch durch neue morphologische Ergebnisse von UNSICKER (1969) gestützt. In diesem Falle ließen sich die Glieder des angenommenen Funktionskreises und ihre kausale Verknüpfung noch nicht vollständig übersehen.

Zusammenfassung

Eine histologische und karyometrische Studie zeigte, daß ACTH in bestimmter Dosierung die histologische Struktur des Nebennierenmarkes (Meerschweinchen) beeinflussen kann und besonders eine beträchtliche Kernvergrößerung verursacht. Die Kernvergrößerung darf in Verbindung mit den ergänzenden histologischen Befunden als funktionelle Kernschwellung gedeutet werden. Die möglichen Wege der ACTH-Wirkung auf das Nebennierenmark werden kurz diskutiert.

Summary

A histological and caryometrical study in guinea pig adrenal medulla shows, that administration of ACTH influences the histological structure and especially causes an enlargement of nuclei. This enlargement is considered as functionally induced. The possible ways of ACTH-effect on adrenal medulla are discussed in short.

Schrifttum

ABRAMS, G. D., B. L. BAKER, D. J. INGLE, and C. H. LI: The influence of somatotropin and corticotropin on the islets of Langerhans of the rat. *Endocrinology* **53** (1953) 252—260.

- ANSELMINO, K. J., L. HEROLD und FR. HOFFMANN: Über eine weitere adrenalotrope Wirkung des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **13** (1934) 1724.
- BACHMANN, R.: Nebennierenstudien. *Ergebn. Anat. Entw. gesch.* **33** (1941) 31—134.
- BACHMANN, R.: Die Nebenniere. In: *Hb. der mikroskopischen Anatomie des Menschen* (v. MÖLLENDORFF-BARGMANN) VI/5, 1—952. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954.
- BÄNDER, A.: Über zwei verschiedene chromaffine Zelltypen im Nebennierenmark und ihre Beziehung zum Adrenalin- und Arterenolgehalt. *Anat. Anz.* **97**, Erg.-heft (1951) 172—176.
- BÄNDER, A.: Über zwei chromaffine Zelltypen im Nebennierenmark und ihre Beziehung zum Vorkommen von Adrenalin und Arterenol. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* **223** (1954) 140—147.
- BARGMANN, W.: Über Kolloidbildung im Nebennierenmark. *Z. Zellforsch.* **39** (1953) 232—240.
- BARGMANN, W., und E. LINDNER: Über den Feinbau des Nebennierenmarkes des Igels (*Erinaceus europaeus* L.). *Z. Zellforsch.* **64** (1964) 868—912.
- CLARA, M.: Über die physiologische Regeneration der Nebennierenmarkzellen beim Menschen. *Z. Zellforsch.* **25** (1937) 221—235.
- EICHNER, D.: Zur Frage der Kernvolumenvergrößerung in den Nebennierenmarkzellen der Ratte unter experimentellen Bedingungen. *Z. Zellforsch.* **44** (1956) 219—224.
- ENGEL, F. L., and M. G. ENGEL: The influence of corticotropin on ketonemia and glycemia in normal and adrenalectomized rats. *Endocrinology* **55** (1954) 845—856.
- ENGEL, M. G., and F. L. ENGEL: Influence of oxycel corticotropin on fatty acid and glucose metabolism in the rat. *Endocrinology* **58** (1956) 808—815.
- ERÄNKÖ, O.: On the histochemistry of the adrenal medulla of the rat, with special reference to the acid phosphatase. *Acta anat. Suppl.* 17 ad Vol. **16** (1952).
- ERÄNKÖ, O.: Distribution of fluorescing islets, adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the hamster. *Acta endocrin. (Kbh.)* **18** (1955a) 174—179.
- ERÄNKÖ, O.: Effect of insulin on chromaffin reaction, fluorescing islets and catechol amines in the adrenal medulla of the rat. *Acta path. microbiol. scand.* **36** (1955b) 219—223.
- FETZER, S.: Zur Funktion des Nebennierenmarkes bei hypophysenlosen Meerschweinchen. *Anat. Anz.* **99**, Erg.-heft (1952) 210—215.
- FREERKSEN, E.: Ein neuer Beweis für das rhythmische Wachstum der Kerne durch vergleichende volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen von Meerschweinchen und Kaninchen. *Z. Zellforsch.* **18** (1933) 362—399.
- GENTH, S., and H. E. LEBOVITZ: Stimulation of insulin release by corticotropin. *Endocrinology* **76** (1965) 1093—1099.
- GOORMAGHTIGH, N.: Surrénales et thermorégulation. Tests morphologiques d'activité médullo-surrénale. *Archives de Biol.* **41** (1931) 109—142.
- GRAUMANN, W.: Topochemische Untersuchungen über die perodatreaktiven Stoffe in der Nebenniere des Goldhamsters. *Acta histochem.* **2** (1955/56a) 237—258.
- GRAUMANN, W.: Beobachtungen über Bildung und Sekretion perodatreaktiver Stoffe im Nebennierenmark des Goldhamsters. *Z. Anat. Entw. gesch.* **119** (1955/56b) 415—430.
- HETT, J.: Beobachtungen an der Nebenniere der Maus. II. Geschlechtsunterschiede im gegenseitigen Mengenverhältnis von Rinde und Mark bei wachsenden Tieren. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **13** (1928) 428—440.

- HILLARP, N.-Å.: Structure of the synapse and the peripheral innervation apparatus of the autonomic nervous system. *Acta anat. Suppl.* 2 ad 2 (1946) 1—153.
- HILLARP, N.-Å., and B. HÖKFELT: Evidence of adrenaline and noradrenaline in separate adrenal medullary cells. *Acta physiol. scand.* **30** (1954a) 55—68.
- HILLARP, N.-Å., and B. HÖKFELT: Cytological demonstration of noradrenaline in the suprarenal medulla under conditions of varied secretory activity. *Endocrinology* **55** (1954b) 255—260.
- HILLARP, N.-Å., and B. HÖKFELT: Histochemical demonstration of noradrenaline and adrenaline in the adrenal medulla. *J. Histochem. Cytochem.* **3** (1955) 1—5.
- HOFF, F.: *Klinische Physiologie und Pathologie*. 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
- HOLTZ, P., and H. J. SCHÜMANN: Adrenalin- und Arterienolgehalt der Mäuse- und Ratten-nebenniere. *Experientia* **7** (1951) 192—193.
- JACKSON, C. M.: The postnatal development of the suprarenal gland and the effects of inanition upon its growth and structure in the albino rat. *Amer. J. Anat.* **25** (1919) 220—289.
- KLEIN, U., and J. KRACHT: Über Hormonbildungsstätten im Nebennierenmark. *Endokrinologie* **35** (1957) 259—280.
- KLEIN, U., L. v. SECKENDORFF and J. KRACHT: Zur färberischen Differenzierung der Zellen des Nebennierenmarks. *Mikroskopie* **16** (1961) 220—224.
- MATTHIAS, D.: Histomorphologie und Dynamik der Nebennieren des Hundes bei der Staupe und Tollwut sowie beim Kollaps. *Arch. exp. Vet.-Med.* **11** (1957a) 459—518.
- MATTHIAS, D.: Histomorphologie und Dynamik der Nebennieren des Schweines bei einigen Viruskrankheiten und beim Kollaps. *Arch. exp. Vet.-Med.* **11** (1957b) 43—114.
- MERKLE, U.: Histologische Studie zur Morphokinese der Nebennierenrinde. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **79** (1968) 460—476.
- OHSAWA, N., T. KUZUYA, T. TANIOKA, Y. KANAZAWA, H. IBAYASHI, and K. NAKAO: Effect of administration of ACTH on insulin secretion in dogs. *Endocrinology* **81** (1967) 925—927.
- PALKOVITS, M.: Angaben und Hilfsmittel zur Auswertung von Kernvariationsuntersuchungen. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **67** (1961) 343—355.
- RATHER, L. J.: The nature and significance of changes in adrenal cytology, weight, and cortical/medullary ratio in experimental renal hypertension and clinical hypertension. *J. exp. Med.* **93** (1951) 573—568.
- SMOLLIICH, A.: Die Follikel des Nebennierenmarks der Wiederkäuer. *Path. vet.* **2** (1965) 161—174.
- SMOLLIICH, A.: Kernvariationsstatistische Untersuchungen an den sogenannten A- und N-Zellen des Nebennierenmarks. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **75** (1966a) 355—367.
- SMOLLIICH, A.: Beitrag zur Orthologie und Morphokinese des Nebennierenmarks. *Zbl. Vet. Med.* **13**, Reihe A (1966b) 444—466.
- SMOLLIICH, A.: Lokalisation der Adrenalin- und Noradrenalinbildungsstätten im Nebennierenmark einiger Haustierarten. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **77** (1967) 73—89.
- STÖHR — v. MÖLLENDORFF — GOERTTLER: *Lehrbuch der Histologie und der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. 29. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1963.
- TONUTTI, E.: Normale Anatomie der endokrinen Drüsen und endokrine Regulation. In: E. KAUFMANN, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie* (Hrsg.: M. STAEMMLER). Bd. I, 5. Lieferung. W. de Gruyter & Co, Berlin 1955.

- TONUTTI, E., F. BAHNER und E. MUSCHKE: Die Veränderungen der Nebennierenrinde der Maus nach Hypophysektomie und nach ACTH-Behandlung, quantitativ betrachtet am Verhalten der Zellkernvolumina. *Endokrinologie* **31** (1954) 266—284.
- UNSICKER, K.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen zur Innervation der Nebennierenrinde des Goldhamsters. 64. Verslg. der Anat. Ges. 1969, Vortr. Nr. 17 (im Druck).
- WALLRAFF, J.: Histochemische Untersuchungen an den Nebennieren des erwachsenen Menschen. *Z. Zellforsch.* **34** (1949) 362—427.
- WETZSTEIN, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Nebennierenmark von Maus, Meerschweinchen und Katze. *Z. Zellforsch.* **46** (1957) 517—576.

Prof. Dr. UDO MERKLE
cand. med. et med. dent. JOCHEN BLÜMEL
Anatomisches Institut
852 Erlangen, Krankenhausstraße 9

LEBENS LAUF

Ich wurde am 2. September 1942 in Bad Neustadt/Saale geboren. Mein Vater war dort kaufmännischer Leiter des Elektromotorenwerks der Siemens-Schuckertwerke AG. Mit seiner beruflichen Laufbahn waren öfter Ortsveränderungen verbunden, die für mich einen dreimaligen Schulwechsel zur Folge hatten.

- 1948—1949 Grundschule in Gößweinstein
- 1949—1953 Grundschule in Traunstein/Obb.
- 1953—1956 Gymnasium mit OR Traunstein
- 1956—1961 Ohm-Oberrealschule Erlangen
- 1961—1963 OR Ernestinum Coburg

Im Juni 1963 bestand ich das Abitur mit Erfolg.

Im WS 1963/64 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Hier legte ich bis heute folgende Prüfungen ab:

- 2. 11. 1964 Naturwissensch. Abschnitt der ärztl. Vorprüfung
- 7. 3. 1967 ärztl. Vorprüfung
- 29. 10. 1968 nach der Zulassung zum Zweitstudium der Zahn-
medizin die zahnärztl. Vorprüfung

Am 20. 7. 1970 legte ich vor dem Prüfungsausschuß in Erlangen die ärztliche Prüfung mit sehr gutem Erfolg ab.

